

품질관련 업계 동향, FDA, EMA 그리고 행사 소식을 전해드리는 (주)커넥소의 월간 뉴스레터입니다.

이번 호 내용 (In This Issue)

- 커넥소 Quality News – 효과적인 제약 CAPA 시스템 구축을 위한 4가지 요소
- FDA News - 품질 이슈 관련 각 나라별 FDA 보고 사례 (일본)
- Regulatory News 1) MHRA는 감사(Inspection)대상과 그 주기를 어떻게 결정하는가
2) 미 FDA 바이오시밀러 액션 플랜(Biosimilar Action Plan) 발표
- 커넥소 소식 - 2018년 하반기 TrackWise 데모데이

* 해당 내용은 스크롤 다운해서 확인하실 수 있습니다.

■ 커넥소 Quality News – 효과적인 제약 CAPA 시스템 구축을 위한 4가지 요소

시정 및 예방조치(이하 CAPA)는 업종, 회사마다 그 프로세스에 대해 정의하는 바가 약간씩은 다를 수 있다. 생명공학 업계에서 CAPA는 발생하는 즉시 손쉽게 바로 수정할 수 있는 사소한 이벤트라기 보다는 조직적으로 발생하는 이벤트를 관리하고 구제 조치를 하는 시스템을 의미한다.

CAPA라는 용어는 ISO 기준, 시정 및 예방조치라는 의미로 처음 생겨났다. FDA의 GMP 규제는 1970년도에 도입되었고 그 이후 공식적으로는 변경된 것이 없다. GMP가 정의한 품질 프로세스 그리고 도입은 모두 수기로 진행되었고 종이 문서 기반 실험실 기록용 책에 기록이 되어 있었다.

이후 노트북 및 데스크탑이 기업 활동에 사용되면서 제조사들은 이 기술 혁신이 제공하는 효율성을 십분 활용하기 시작했다. 결국 컴퓨터로 품질 관리를 하기 시작했다. 품질의 중요성이 더 커지면서 품질 이슈를 해결하기 위한 추가적인 요구 사항이 생겨났고 회사 내부의 필요성에 의해서 뿐만 아니라 외부 기관과 환자의 건강에 대한 인식이 커지면서 품질의 중요성이 더 커졌다. 업계의 요청에 따라 FDA는 전자 기록 전자 서명(ERES) 규제를 신설했다. 이 새 시대에 각 기업은 21 CFR Part 11이라는 이름의 규제를 따르게 되었다.

* 21 CFR Part 11은 GMP 규제 준수를 위해 전자 기록과 승인이 어떻게 활용되는지에 대한 내용을 담았다.

이에 더해 ISO와 국제의약품 규제조화 위원회(ICH)가 CAPA와 관련하여 추가 기준을 세웠다. FDA는 CAPA만을 명시한 명확한 규제는 아니었으나 이 기준을 도입할 것을 권고하는 가이드라인을 제시했다. FDA가 발부하는 제약업계 내 품질 관련 감사 지적 사항 (Form 483) 및 경고장에서 가장 공통적으로 언급되는 것이 CAPA 시스템이나 CAPA 프로세스 결함이다.

CAPA 관련 요구사항이 GMP에서 직접적으로 언급되지는 않으나 의약품 제조사에서 제대로 된 CAPA 프로세스를 구축하고 실행하는 것이 필수적이다. 강력한 CAPA 시스템과 탄탄한 품질관리 시스템은 서로 상호

보완적이고 상호 강화적이다. 이 시스템을 갖추는 것은 단지 규제 당국의 감사 후 권고 혹은 규제 집행의 대상이 되는 가능성을 줄이는 것을 넘어 다양한 이점이 있다. 생명 공학이라는 분야에서 CAPA 는 품질 이벤트를 추적, 관리하고 근본 원인을 파악하고 문제 해결 및 재발 방지를 위한 행동을 취할 수 있는 포괄적인 역할의 시스템으로 진화했다.

GMP 는 그 특성상 절차와 포물러의 품질 관리를 주로 다룬다. 제약 분야에서 GMP 를 통해 특정 의약품 제조 시 매번 동일한 방식으로 제조된다는 균등성 그리고 그에 따른 효능이 있음을 확인하는 것이다. 일탈이 발생하면 CAPA 시스템을 통해 제조자가 해당 배치의 시장 출시가 안전할 지를 판단할 수 있다. CAPA 프로세스를 구축함으로써 생명공학 기업은 해당 제품이 원래 용도에 알맞게 안전하고 효과적인지 판단하고 시장에 출시, 재 제조 혹은 파기되어야 할지 결정할 수 있다.

엄격한 산업 규제와 모범사례를 통해 기업은 더 능동적으로 제품 출시 이후의 효과적인 CAPA 를 구축해야 한다. 기업용 품질 관리 시스템(EQMS)는 각 단계에서 정보에 대한 접근 및 신뢰성을 확보하게 해주면서 유용한 역할을 한다.

EQMS 를 활용해 CAPA 와 품질을 전반적인 제조 프로세스에 통합하면서 출시 이후 제품 생산이 효과적으로 관리될 수 있다. 여기 효과적인 제약업계 CAPA 를 구축하기 위한 4 가지 주요 요소 및 이 과정에서 EQMS 가 어떻게 도움이 되는지를 소개한다.

1. 신속성 (Immediacy) - 효과적인 CAPA 프로세스는 신속성을 그 특징으로 한다. 품질 이벤트 발생 시 즉시 기록되고 조사에 착수할 수 있다. 그러나 대부분 품질 이벤트의 경우 수백만 달러에 달하는 원자재와 장비가 프로세스에 들어간다. 이벤트가 보고 되었어도 제조 프로세스는 계속 제품 생산 완료까지 이어지고 어느 정도의 시간, 자본, 자원이 투입되고 난 뒤에 비로소야 이벤트 조사가 시작된다. 신속성은 제조사가 이벤트 발생 보고 이후 해당 제품을 재 출시, 재 제조 혹은 파기할 것인지 결정하는 데 걸리는 시간을 단축한다. 이른 규제 조치가 결정되면 그만큼 드는 비용이 줄어들고 심지어는 수백만 달러를 절감할 수도 있다. EQMS 는 기업의 프로세스에 대한 통찰력을 키워주고 이벤트가 발생한 지점을 좀 더 정교하게 파악할 수 있도록 해준다. 바로 그 지점에서 제조사는 제조 프로세스의 마지막에 완제품을 테스트하는 것이 아니라 원료를 테스트할 수 있게 되는 것이다.

2. 투명성 (Transparency) - EQMS 는 공급망 가시성 그리고 프로세스 투명성을 높여준다. 주요 의사 결정자와 팀장이 현재 일어나고 있는 상황 혹은 실패율을 파악할 수 있다. 복수의 실패율에 연관된 공통의 원료 혹은 프로세스가 있는지 판단하고 결정할 수 있는 확률을 높여준다. 한 제품이 몇 년 간 별 문제없이 제조되었다가 갑자기 제품 배치가 테스트에서 실패한다면 근본 원인 파악과 CAPA 조치가 실행되어야 한다. EQMS 는 서로 다른 부서 간 투명성 그리고 커뮤니케이션을 증진시킨다. 의약품에 품질 이벤트가 발생하면 이미 품질 관련 문제가 있다는 신호는 있었을 것이다. 그러나 투명성 부재, 그리고 공급망 내부에 대한 깊은 통찰력 없이 이벤트 발생 시점, 지점을 알기란 쉽지 않다. 사소한 문제처럼 보인 사건도 실제로는 전사적으로 일어난 일련의 사소한 사건 중의 한 부분일 뿐이며 그것이 훨씬 더 복잡한 문제로 이어진 것일 수 있다.

3. 소통 (Communication) - 많은 의약품 제조사는 다국적 기업들이다. 문제의 근본 원인을 파악해도 실시간으로 다른 지점과 효과적으로 이 문제를 알리는 것이 더 어렵다. 진정한 CAPA 프로세스와 전사적인 솔루션이 있다면 그 문제 상황이 어디에서 발생했는지 알고 이 문제를 시정하기 위해 조치를 취할 수 있다. 만약 문제의 원인이 원자재에 있다면 효과적인 커뮤니케이션을 통해 각 직원 그리고 부서에서 동일 원료로 만들어진 제품이 무엇인지를 서로 이야기하고 공유할 수 있다. 정확히 문제가 되는 원료가 어디에서 제조되고

그리고 어디에서 제품을 만드는지 정확히 알아내서 시간, 돈 그리고 노력을 줄일 수 있다. 이상적인 CAPA 시스템을 구축한다면 다양한 시설에 걸쳐 시정 조치를 하고 이슈에 대한 조사를 하고 동일한 문제가 다른 제품 혹은 동일 제품의 다른 배치에서 반복되지 않도록 할 수 있다.

4. 협업 (Collaboration) - 오늘날 의약품 제조 시 사용되는 원료는 전 세계 다양한 협업사에서 공급을 받는다. 많은 경우, 제조, 패키징 그리고 공급은 위탁해서 이루어지고 제품 판매 라이선스를 받은 회사는 주로 제품의 품질과 효능에 책임을 진다. 대부분의 기업이 법적인 강제성을 가지는 품질 협의를 함으로써 품질 관리를 하는데 이 협의안은 공급사 혹은 위탁 제조사의 실제 품질에 대해 가시성이 거의 없거나 아주 낮다. 전체 제조업을 대상으로 한 최근 연구에 따르면 리콜 원인의 52%가 제 3의 공급사나 위탁 업체인 것으로 드러났다. 차세대 EQMS 는 공급망 전체의 협업을 촉진한다. 즉, 관련되어 있는 담당자 모두가 이벤트, 시정 및 예방 조치 그리고 변경 사항을 기록, 조사, 승인, 전달할 수 있다. 공급망 전체에 EQMS 와 CAPA 시스템을 확장함으로써 의약품이 필요한 환자에게 안전하고 효과적으로 사용될 수 있다.

■ **FDA News**

일본의 API 제조사 Yuki Gosei Kogyo FDA 로부터 경고장 받다 – 지난 2017 년 11 월 FDA 에서 일본 도쿄에 본사를 두고 있는 Yuki Gosei Kogyo 사의 제조시설에 대해 감사를 실시했다. 그 결과 해당 기업에서 릴리즈된 로트(lot)에 대해 실험실 테스트 결과를 보고하지 않은 것으로 드러났다. 동일한 날 실시된 실험실 테스트에서 동일한 로트에 대해 서로 상반된 결과가 나왔고, OOS 결과를 판정받은 API 배치에 대해서는 따로 기록하지 않고 실험을 통과한 내용만 기록된 것으로 드러났다.

FDA 에 따르면 해당 기업의 품질 부서에서 모든 데이터를 제대로 리뷰하지 않았으며 타국으로 수출된 다른 제품에도 동일한 문제가 있음이 밝혀졌다.

또한 FDA 는 해당 기업이 실험실 데이터만 평가했을 뿐, CGMP 정보가 생성되고 유지되는 시설 운용의 모든 부분에 대해 적절한 평가를 하지 않았고 데이터 및 결과 리뷰 기준 혹은 방법론에 대해 세부사항을 제공하지 않았다.

FDA 조사관은 Yuki Gosei Kogyo 사에 적발된 사항에 대한 수정 조치로 관련 컨설턴트의 도움을 받고 데이터 기록 및 기록 관련 문제에 대해 철저한 조사를 할 것을 권고했다. 또한 해당 기업에 CAPA 를 시행할 것을 명령했다.

■ **Regulatory News**

1) MHRA 는 감사(Inspection) 대상과 그 주기를 어떻게 결정하는가 – MHRA 에서 감사 대상을 결정하는 방식 또한 FDA 와 마찬가지로 리스크 기반이다. MHRA 에서는 해당 기업에 대해 이전의 감사 결과를 참조하여 잠정 등급(rating)을 매긴다. 등급은 몇 가지 차별적인 요소에 따라 재조정될 수 있다. (아래 표 참조)

MHRA Risk-Based Inspection Program

(a) Inspection findings

Critical deficiencies this inspection	Last inspection	
Major deficiencies this inspection	Last inspection	
Other deficiencies this inspection	Last inspection	

(b) Provisional rating based on inspection output (check applicable box)

Risk rating level	Input from current inspection findings (last inspection finding applicable to rating V only)	Provisional rating – this assessment	Final rating last assessment
0	Serious triggers outside the inspection cycle		
I	Critical finding		
II	>= 6 Major findings		
III	< 6 Major findings		
IV	No Critical or Major findings		
V	No Critical or Major findings from current or previous inspection and < 6 Other findings on each		

(c) Risk assessment inputs – discriminatory factors (check applicable boxes)

<input type="checkbox"/>	None relevant (default)
<input type="checkbox"/>	Significant concern over robustness of quality system to retain adequate control
<input type="checkbox"/>	Significant failures to complete actions to close previous deficiencies raised at the last inspection
<input type="checkbox"/>	Complex site
<input type="checkbox"/>	Significant changes reported in Compliance Report
<input type="checkbox"/>	Significant mitigating factors applied by the site
<input type="checkbox"/>	Higher risk rating identified by other GxP and considered relevant to the GMP site
<input type="checkbox"/>	Relevant site caused recalls, notifications to DMRC, or rapid alerts since last inspection
<input type="checkbox"/>	Nature of batch specific variations submitted since the last inspection give concern over the level of control
<input type="checkbox"/>	Regulatory action related to the site
<input type="checkbox"/>	Failure to submit interim update and/or failure to notify MHRA of significant change or slippage in commitments from post inspection action plan
<input type="checkbox"/>	First inspection by MHRA
<input type="checkbox"/>	Other discriminatory factor (record details and justify)

이 정보와 함께 감사관이 각 요소별 기입을 하고 제조 혹은 수입 사이트에 대한 리스크 등급이 결정된다. 등급은 0 부터 시작되는데 이 경우 감사가 최대한 빨리 이루어져야 한다는 뜻이며 5 점일 경우 30 개월 정도까지 감사 기한이며 다음 감사 기간은 앞서 정한 기간의 절반으로 줄어든다. 이 모델 하에서 모든 제조사와 수입사는 적어도 매 30 개월마다 감사를 받아야 한다.

MHRA 가 GMP 감사 기간동안 이슈를 발견하고 해당 이슈에 대해 추가적인 주의가 요구될 경우 사용하는 확대보고(escalation) 프로세스가 있다. 이 프로세스는 MHRA 에서 만들었으며 EMA 에서 특별히 관심을 가져 현재 EMA 에서 도입한 상태이다.

감사에서 상당히 심각하거나 중요한 사항을 발견한 경우 만약 감사관이 추가적 조치가 필요하나 즉시 해당 기관에서 조치를 취할 필요는 없다고 판단하는 경우 컴플라이언스 관리 팀(CMT)에 해당 사안을 보고하게 된다.

CMT 는 수석 및 전문 GMDP 감사관으로 이루어진 조직으로 상부 감사 관리 기관 조직이라 할 수 있다. 감사 결과 및 대응에 대해 독립적인 리뷰를 한다. CMT 에 케이스가 보고되면 해당 기업에 있어 컨택트 포인트가 된다.

만약 CMT 로부터 연락을 받은 기업이 CMT 판단에 부적절하거나 불충분한 대응을 한다면 규제 행위는 다시 감사 행동 그룹 소관이 된다. IAG 는 다학제적 그룹으로 MHRA 의 감사, 집행 그리고 규제 기준 디렉터에 권고를 한다. IAG 는 수석 평가원, 감사 그리고 보건 법 서비스 부서의 변호사 등 다양한 전문가로 이루어진 집단이다.

IAG 에서는 FDA 의 경고장과 비슷한 성격의 SONC 컴플라이언스 비준수 성명(SONC; the Statements of non-compliance) 을 발부한다.

2018 년 3 월 기준 MHRA 에서는 6 건의 SONC 를 발부했고 그 중 5 개가 데이터 위조와 관련이 있었다. IAG 에서 SONC 발부를 하는 경우 이 사항은 미국, 일본, 캐나다, 스위스, 뉴질랜드 그리고 호주의 규제당국과 공유된다. 법적으로 형사 범죄로 판단되는 경우 해당 집행 부서 관할로 넘어간다. 영국에서 감사관을 상대로 속이는 행위는 형법에 의거 최대 징역 2 년에 처할 수 있다.

MHRA 관계자에 따르면 최근 한 수입사에서 제조 시설에서 분석 입증서를 받은 원료에 대해 테스트를 실시한 결과 통과하지 못했다. 해당 제조시설의 담당자가 해당 원료에 대해 명확한 답변을 내놓지 않아 수입사에서 MHRA 에 조사를 의뢰하였다. 테스트 결과를 비교한 결과 MHRA 에서는 해당 제조사에 FDA 의 수입 제한 조치와 비슷한 SONC 를 발부했다.

2) 미 FDA 바이오시밀러 액션 플랜(Biosimilar Action Plan) 발표

2018년 7월 미국 식품의약국(FDA)에서 바이오시밀러 시장 육성을 골자로 하는 바이오시밀러 액션 플랜을 발표했다. 바이오시밀러 시장의 '혁신과 경쟁 사이 균형' 도모를 위해 제정된 이번 안은 다음의 4개 주요 분야에 집중한다.

- 1) 바이오시밀러 및 호환가능한(interchangeable) 의약품 개발 및 승인 프로세스의 효율성 증대
- 2) 바이오시밀러 개발을 위한 규제 및 승인 관련 명확성 극대화
- 3) 환자, 의료인 및 의료기관의 바이오시밀러에 대한 이해 증대를 위한 효과적인 커뮤니케이션 방안 고안
- 4) 경쟁을 불공정하게 지연하는 FDA 규제 요구사항 및 다른 요소를 줄임으로서 시장 내 경쟁 촉진

본 정책의 실행으로 국내 바이오시밀러 사의 미국 시장 진입이 완화되는 등 업계에서는 바이오시밀러 대 미국 영업 환경이 보다 수월해질 것으로 기대하고 있다.

미 FDA 국장 Scott Gottlieb의 바이오시밀러 액션 플랜 발표문 전문은 아래 링크에서 확인할 수 있다.

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm613881.htm>

■ 커넥소 소식 – 2018년 하반기 TrackWise 데모데이

세계적인 기업용품질관리시스템(EQMS) TrackWise 구축 컨설팅 서비스를 전문으로 하는 (주) 커넥소에서 2018년 하반기 TrackWise 데모데이를 개최할 예정이다.

품질 담당 부서의 품질 이슈 효과적인 예방 및 해결을 위한 자리가 될 것으로 관련 컨설턴트 및 담당자의 발표가 아래의 순서로 진행된다.

[2018년 하반기 TrackWise 데모데이]

- 1) 트랙와이즈 소개
- 2) TrackWise 데모
- 3) 품질 업계 동향

본 행사는 데모 시연을 원하는 고객사를 중심으로 장소와 시간을 논의해 진행될 예정이다.**

**** 위 행사에 관심 있으신 품질 담당 부서에서는 아래의 연락처로 연락 부탁드립니다. 장소 및 시간은 고객사의 스케줄에 맞게 논의 후 결정됩니다.**

행사 및 마케팅 담당자: Jess.kim@connexo.kr

(주) 커넥소는 기업품질관리 소프트웨어 솔루션의 글로벌 선두주자인 미국 스파르타시스템즈의 TrackWise® EQMS의 대한민국 총판 및 구축 컨설팅과 수행을 전문으로 하는 기술 컨설팅 전문가 그룹입니다. 지난 7여년의 기업 품질관리솔루션의 국내 구축 업무경험과 고객의 업무환경과 목적을 정확히 이해하는 SOP를 기반으로, 글로벌 모범구축 사례를 이용한 최고 수준의 기업품질관리시스템을 구축해 드립니다.

(주) 커넥소

서울시 송파구 법원로 9길 26
H 비즈니스 파크 C동 1512-1513호
www.connexo.kr

기술문의 support@connexo.kr

일반문의 sales@connexo.kr